Der Einfluss verschiedener Labmengen und verschiedener Temperaturen auf die Gerinnung der Milch

und

die mikroskopische Struktur der Kasein- und Fibringerinnsel.

Inaugural-Dissertation

vorgelegt einer

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Tübingen

zur

Erlangung der Doktorwürde

von

Richard Bräuler

aus Limburg a. d. Lahn.

Sonderabdruck aus Pflügers Archiv für die gesammte Physiologie.
Band 133, Seite 519—551.

Tübingen 1910.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547023_0012

Der Einfluss verschiedener Labmengen und verschiedener Temperaturen auf die Gerinnung der Milch

und

die mikroskopische Struktur der Kasein- und Fibringerinnsel.

Inaugural-Dissertation

vorgelegt einer

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Tübingen

zur

Erlangung der Doktorwürde

von

Richard Bräuler

aus Limburg a. d. Lahn.

ACAD. MED. BAT. BIBL.

Sonderabdruck aus Pflügers Archiv für die gesammte Physiologie.
Band 133, Seite 519—551.

Tübingen 1910.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.

Referent: Professor **Dr. P. von Grützner.**

Tübingen, Juli 1910.

Der Einfluss verschiedener Labmengen und verschiedener Temperaturen auf die Gerinnung der Milch und auf die mikroskopische Struktur der Kasein- und Fibringerinnsel.

Von

cand. med. **Richard Bräuler**[1]) aus Aachen.

(Mit 4 Textfiguren und Tafel VIII und IX.)

1. Einleitung.

Historische Vorbemerkungen.

Dass Milch durch die Schleimhaut des Magens vom Kalb und anderen Tieren zur Gerinnung gebracht werden kann, ist eine schon seit dem Altertum bekannte und bei der Käsebereitung praktisch verwertete Tatsache. Die erste uns überlieferte Erwähnung des tierischen Labs findet sich nach Peters[2]) bei Aristoteles. Das Zustandekommen der Gerinnung suchte man lange Zeit dadurch zu erklären, dass die Magenschleimhaut ein Ferment liefere, welches den Milchzucker in Gärung versetzte; die dabei entstehende Milchsäure solle das Kasein ausfällen. Endgültig aufgegeben wurde diese Theorie erst nach dem Erscheinen der Arbeiten von Hammarsten. Indessen macht Hammarsten darauf aufmerksam[3]) (S. 144), dass Berzelius schon milchzuckerfreie

1) Vorliegende Arbeit, deren Ergebnisse kurz im mediz.-naturw. Verein in Tübingen am 15. Februar 1909 vorgetragen und in dessen Mitteilungen veröffentlicht wurden, ist im wesentlichen der Inhalt einer von der Tübinger Karl Faber-Stiftung im Jahre 1907 gestellten und von R. Bräuler gelösten Preisaufgabe, welche den Titel führte: „Es soll die Gerinnung der Milch durch Lab mikroskopisch untersucht und dabei namentlich auf die Wirkungen verschiedener Labmengen Rücksicht genommen und mit der Gerinnung des Blutes verglichen werden.“ Da die Anfertigung der Arbeit ein paar Jahre zurückliegt und es dem Verfasser unmöglich war, die inzwischen erschienenen einschlägigen Arbeiten eingehend zu berücksichtigen, so sei gleich hier darauf hingewiesen, dass dieselben so weit wie möglich in Anmerkungen Berücksichtigung fanden. Grützner.

2) R. Peters, Untersuchungen über das Lab und die labähnlichen Fermente. Preisschrift und Dissertation. Rostock 1894.

3) O. Hammarsten, Über den chemischen Verlauf bei der Gerinnung des Kaseins mit Lab. Maly's Jahresber. über d. Fortschr. d. Tierchemie Bd. 4 S. 135. 1874.

Kaseinlösungen mit Lab zur Gerinnung gebracht hat, und es demnach scheint, „als hätte schon Berzelius die Bedeutungslosigkeit des Milchzuckers für die Käsebildung erkannt. Und wären seine Angaben nicht unbeachtet oder vergessen geblieben, hätte wahrscheinlich die irrige Ansicht von einer Milchsäurebildung bei der Kaseingerinnung mit Lab niemals eine grössere Verbreitung gewinnen können". Selmy und Heintz zeigten, dass eine durch Alkalizusatz alkalisch gemachte Milch bei 50—62° durch Kälberlab gerinnen kann, und dass dabei die überstehende Flüssigkeit noch immer sehr deutlich alkalisch reagiert. Heintz zog daraus den Schluss, dass bei höherer Temperatur die Koagulation des Kaseins unabhängig von der Säurebildung durch Lab erfolgen kann, während seiner Ansicht nach bei niederer Temperatur die Gerinnung durch Säuerung erfolgt. [Nach der Angabe bei Soxleth[1]).]

Hammarsten[2]) erbrachte den endgültigen Beweis, dass Milchgerinnung unabhängig von Milchsäurebildung erfolgen kann, indem er Milch in mit Natronlauge schwach alkalisch gemachter Lösung mit dem Extrakt der Schleimhaut eines Labmagens zur Gerinnung brachte und nachwies, dass bis nach erfolgter Gerinnung die Lösung stets alkalisch blieb. Einen anderen Beweis brachte er dadurch, dass er milchzuckerfreie Kaseinlösungen mit einem Magenschleimhautextrakt zur Gerinnung brachte.

Diese Gerinnung wird durch ein Ferment veranlasst, das eine spezifische Wirkung auf das Kasein ausübt, und für das Hammarsten[2]) (S. 120) den Namen „Lab" vorschlug, welcher sich jetzt durchweg, sogar in fremden Sprachen, eingebürgert hat. Neben diesem Labferment konnte er allerdings auch ein Milchsäure bildendes Ferment in der Magenschleimhaut nachweisen.

Unabhängig von Hammarsten kam Alexander Schmidt[3]) zu denselben Ergebnissen.

Der Vorgang der Milchgerinnung durch Berührung mit der Magenschleimhaut oder Extrakten daraus ist also zweifellos als fermentativer Prozess erkannt, bei dem durch das Ferment entweder eine Spaltung des Kaseins der Milch in Parakasein und ein albumosenähnliches Produkt stattfindet, oder das Kasein in Parakasein umgewandelt wird.

Für eine Spaltung des Kaseins sprechen entgegen der früheren Annahme spätere und besonders auch die neuesten Forschungen[4]). Demnach scheint auch der Labungsvorgang ein der Pepsin- und Trypsinwirkung nahestehender proteolytischer Prozess zu sein.

---

1) F. Soxhlet, Zur physiologischen Chemie der Milch. Maly's Jahresber. Bd. 2 S. 109. 1872.

2) O. Hammarsten, Über die Milchgerinnung und die dabei wirkenden Fermente der Magenschleimhaut. Maly's Jahresber. Bd. 2 S. 118. 1872.

3) Alexander Schmidt, Ein Beitrag zur Kenntnis der Milch. Dorpat 1874. Zit. nach Maly's Jahresber. Bd. 4 S. 154. 1874.

4) Arthus et Pagès, Sur le labferment de la digestion du lait. Arch. de Physiol. t. 2 p. 540. Zit. nach Hermann Schwalbe, Jahresber. über d. Fortschr. d. Physiol. Bd. 19 S. 368. 1891. — Rotondi, Contributo allo studio del Labfermento. Biochem. Zentralbl. Bd. 3 S. 207. 1904/05. — E. Laqueur,

2. Das Zeitgesetz der Labung.

a) Vorbemerkungen.

Ein Einwand, der gegen eine derartige Übereinstimmung verschiedentlich erhoben worden ist, ist die Verschiedenheit der Zeitgesetze der beiden Vorgänge, welche die Beziehung zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Fermentmenge ausdrücken. Während die am Pepsin aufgefundene und durch Vernon (vgl. Oppenheimer[1]) für das Trypsin bestätigte Schütz-Borrissow'sche Regel besagt, dass die Verdauungszeit der Quadratwurzel aus den Fermentmengen umgekehrt proportional ist, folgt das Lab einem anderen Gesetze, nach dem die Fermentmenge selbst der Gerinnungszeit umgekehrt proportional[2]), d. h. das Produkt aus Fermentmenge und Gerinnungszeit ceteris paribus konstant bleibt. Doch haben Reichel und Spiro[3]) gezeigt, dass die beiden Gesetze bis zu einem gewissen Grad einander identisch sind[4]).

Zunächst hat Peters[5]) darauf aufmerksam gemacht, „dass Lab, über eine gewisse Quantität hinaus der Milch zugesetzt, die Gerinnung nicht mehr beschleunigt". Dasselbe fand Benjamin[6]) bei der Wiederholung der Versuche

---

Über das Kasein als Säure und seine Unterschiede gegen das durch Lab veränderte (Parakasein). Dissertation. Breslau 1905. Zit. nach Autorreferat im Biochem. Zentralbl. Bd. 3 S. 670. 1904/05. — E. Laqueur, Hofmeister's Beitr. Bd. 7 S. 273. 1906. — Spiro, Beeinflussung der Natur des Labungsvorganges. Hofmeister's Beitr. Bd. 8 S. 15. 1906.

1) C. Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen. 2. Aufl. Leipzig 1903.

2) Es war mir bisher nicht möglich (wohl weil mir die gesamte umfangbetreffende Literatur nicht zugänglich war), denjenigen Forscher festzustellen, welcher zuerst dieses Gesetz von der umgekehrten Proportionalität bestimmt ausgesprochen und bewiesen hat. Nach Fuld hätten es Segelke und Storch zuerst aufgestellt, Hansen und Soxhlet es aber eingehender zahlenmässig belegt. Ich will es daher, um nicht irgendwie ungerecht zu sein, das Proportionalitätsgesetz der Labung nennen.

3) H. Reichel und K. Spiro, Beeinflussung und Natur des Labungsvorganges. Hofmeister's Beitr. Bd. 8 S. 15. 1906.

4) Übrigens hat neuerdings Grützner (Versuche und Betrachtungen usw. Arch. di Fisiol. fasc. 7 p. 223) darauf hingewiesen, dass auch die „Regel von Schütz" keineswegs allgemein gültig ist, sondern nur innerhalb ziemlich enger Grenzen ungefähr zutrifft. Vermeidet man die schädigende Wirkung der Peptone, welche jene Regel zur Folge haben, so besagt das viel einfachere Grützner'sche Gesetz: dass die in der Zeiteinheit gelösten Eiweissmengen unter sonst gleichen Bedingungen direkt proportional sind den wirksamen Pepsinmengen.

5) R. Peters, Untersuchungen über das Lab und die labähnlichen Fermente. Preisschrift und Dissertation. Rostock 1894.

6) R. Benjamin, Beiträge zur Lehre von der Labgerinnung. Virchow's Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 145 S. 30. 1896.

von Peters, während beide das Gesetz im übrigen bestätigen. Lörcher[1]) gibt an, dass das Gesetz innerhalb ziemlich grosser Breiten gilt, und nur bei sehr kleinen und sehr grossen Fermentmengen die Gerinnungszeit obige und andere Ausnahmen zeigt. Auch Duchaux hat nach Fuld[2]) (Die Arbeit, „Le lait, études chimiques et microbiol. Paris, 1894" war mir leider nicht zugänglich) das Gesetz nur für mittlere Konzentrationen bestätigt gefunden. Schliesslich hat die jüngste diesbezügliche Untersuchung von Becker[3]) für das menschliche Labfermet eine bedeutende Abweichung ergeben, indem Becker bei Zusatz kleiner Fermentmengen die Gerinnung unverhältnismässig verzögert sah.

Andererseits hat Fuld[4]) die Richtigkeit des Gesetzes nur für ganz kurze Gerinnungszeiten von wenigen Sekunden innerhalb geringer Grenzen geprüft und bestätigt. Mittlere Zeiten hat er nur gelegentlich untersucht und bei der Prüfung sehr grosser eine ganz andere Methode angewendet, deren Ergebnisse, wenn ich sie recht verstehe, nicht so ohne weiteres auf diejenigen der anderen Methode übertragen werden dürften. Ein Vergleich von Proben mit sehr verschiedenem Fermentgehalt ist nicht durchgeführt, so dass auch die Versuche Fuld's nur die Gültigkeit des Gesetzes innerhalb enger Grenzen beweisen. Daher versuchte ich, das Gesetz durch längere Versuchsreihen zu prüfen, die sich über grössere Zeitabschnitte erstrecken sollten; denn wenn man den Gang und Charakter einer Kurve bestimmen will, muss man nicht bloss ein ganz kurzes, sondern ein möglichst langes Stück von ihr untersuchen.

b) Eigene Versuche.

Ich benutzte zu diesen Versuchen saure und neutralisierte Labextrakte, sowie das auf Lackmus alkalisch reagierende Präparat von Merck in Darmstadt. Die beiden ersten stellte ich aus der getrockneten Schleimhaut eines Schweinemagens her, den ich nach Ebstein und Grützner[5]) (S. 37) präparierte, wie es an der ebengenannten Stelle und bei Lörcher[6]) des näheren beschrieben ist. Die Schleimhaut wurde dann mit 1- oder 2 %iger Salzsäure oder auch Glycerin extrahiert und ergab so kräftig wirkende Labextrakte. Zu meinen Versuchen liess ich 100 ccm Salzsäure einige

1) G. Lörcher, Über Labwirkung. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 69 S. 141. 1897.

2) E. Fuld, Über die Milchgerinnung durch Lab. Hofmeister's Beitr. Bd. 2 S. 169. 1902.

3) G. Becker, Untersuchungen über das Zeitgesetz des menschlichen Labfermentes und dessen quantitative Bestimmung. Hofmeister's Beitr. Bd. 7 S. 89. 1906.

4) l. c., Hofmeister's Beitr. Bd. 2 S. 169. 1902.

5) P. Grützner, Über die Bildung und Ausscheidung des Pepsins. Breslau 1875.

6) l. c., Pflüger's Arch. Bd. 69 S. 141. 1897.

Stunden lang auf 0,5 g Schleimhautpulver oder nach der Vorschrift Lörchers 10 ccm Glycerin auf 0,1 g Schleimhautpulver wirken. Das Filtrat der ersten Lösung ist gebrauchsfertig, das des Glycerinauszuges wird etwa eine halbe Stunde vor Gebrauch mit dem gleichen Volumen 1 ‰iger Salzsäure versetzt und zum Gebrauch mit dem doppelten Volumen destillierten Wassers verdünnt. Die von Merck in Darmstadt hergestellte „Labessenz 1:10000" verdünnte ich zu meinen Versuchen mit destilliertem Wasser auf das 20fache ihres Volumens. Die Verdünnung muss kurz vor Gebrauch vorgenommen werden, weil das verdünnte Ferment ausserordentlich schnell an Wirksamkeit verliert, wie die folgende Beobachtung zeigt: 5 ccm frischer Kuhmilch, mit 0,2 ccm dieses frisch verdünnten Extraktes versetzt, gerannen innerhalb 2 Minuten; 7 Stunden später brauchten sie mit derselben Menge derselben Lösung bei gleicher Temperatur 7 Minuten.

Zu den Versuchen brachte ich die miteinander zu vergleichenden Labmengen in eine Reihe ausgesuchter, gleich grosser Reagenzgläser, fügte bei Verwendung von Salzsäureextrakten so viel derselben Säure hinzu, dass in allen Proben gleich viel Säure und auch gleich viel Flüssigkeit war; bei den Glycerinextrakten sorgte ich durch Zusatz von 1 ‰ Säure und destilliertem Wasser in entsprechenden Mengen dafür, dass alle Proben gleiche Säure- und gleiche Flüssigkeitsmengen enthielten. Auf diese Weise war dem Einwand begegnet, dass die mehr Ferment enthaltenden Proben infolge der stärkeren Verdünnung zu spät gerännen. Ausserdem setzte ich in der Regel noch einen Kontrollversuch an, bei welchem ich zu der Milch so viel Salzsäure zufügte, wie jede Probe der Versuchsreihe enthielt, und vergewisserte mich so, dass die Gerinnung nicht die Folge der in dem Extrakt enthaltenen Säure war. Übrigens trat bei den verwendeten Säuremengen niemals (oder erst nach vielen Stunden) Gerinnung ein. In die so vorbereiteten Reagenzgläser goss ich möglichst schnell nacheinander in der Regel 5 ccm frischer Kuhmilch, stülpte das mit dem sauber gereinigten Daumen verschlossene Glas einmal um und brachte die Proben möglichst gleichzeitig ins Wasserbad von Körpertemperatur.

(Bei meinen ersten Versuchen habe ich mit nicht vorgewärmter Milch gearbeitet, während ich später die Milch vor dem Gebrauch im Wasserbade auf die Versuchstemperatur brachte; einen Unterschied in den Resultaten habe ich nicht gesehen. Bei der grossen dem Wasser ausgesetzten Oberfläche nimmt der Inhalt der Reagenzgläser die Temperatur des Wasserbades sehr schnell an.)

Den Eintritt der Gerinnung zeigten mir die ersten Gerinnsel an, die deutlich zu erkennen waren, wenn man das Reagenzglas langsam neigte und wieder aufrichtete.

Bei der Beobachtung kürzerer Gezinnungszeiten benützte ich ausserdem den von Bürker angegebenen [1]) Apparat zur Ermittelung der Blutgerinnungszeit. In dem Apparat nimmt ein Tropfen der zu untersuchenden Flüssigkeit sehr schnell die gewünschte Temperatur an und behält sie unverändert gegen Verdunstung geschützt bis zur Gerinnung. Zu meinen Versuchen brachte ich demgemäss einen Tropfen der zu untersuchenden Mischung von Milch, Labextrakt und eventuell Säure, die ich wie angegeben im Reagenzglase hergestellt hatte, mit einer Pipette möglichst schnell nach dem Zusammenschütten in den Apparat und fuhr dann mit einem zu einem langen Faden ausgezogenen Glasstab hindurch, entsprechend der Vorschrift in der zitierten Arbeit. Das Durchfahren wiederholte ich jede halbe Minute. Solange die Milch noch nicht geronnen war, konnte der Glasfaden durchgezogen werden, ohne dass sichtbare Spuren der Milch an ihm haften blieben; sobald aber die Gerinnung begann, blieb ein kleines Gerinnsel an ihm zurück. Beim nächsten Durchfahren aber hinterliess der Glasfaden in der geronnenen Milch seine Spur, welche stehen blieb.

Durch verschiedene Versuche, bei denen ich gleichzeitig einen Tropfen einer Probe auf die eben beschriebene Weise bei Körpertemperatur zur Gerinnung brachte, den Rest im Wasserbad von gleicher Temperatur im Reagenzglas gerinnen liess, habe ich mich davon überzeugt, dass beide Methoden durchaus übereinstimmende Resultate ergeben; der Vorteil des Bürker'schen Apparates besteht darin, dass der Eintritt der Gerinnung absolut scharf zu bestimmen ist.

Die ersten Versuche stellte ich mit sauren Extrakten an; dabei zeigte sich, dass, übereinstimmend mit den Beobachtungen von Lörcher, bei Zusatz grosser Labmengen die Gerinnung nicht so schnell verläuft, wie nach dem Gesetz zu erwarten wäre, und dass sie von einer gewissen oberen Grenze ab durch Zusatz von mehr Ferment nicht mehr merklich beschleunigt werden kann, wie ja auch von Peters angegeben worden ist (Versuch 4).

---

1) K. Bürker, Ein Apparat zur Ermittlung der Blutgerinnungszeit. Pflüger's Arch. Bd. 118. S. 452, 1907.

Aber auch bei Zusatz geringer Labmengen verläuft die Gerinnung langsamer, als nach dem Gesetz zu erwarten wäre (Versuch 1 und 6): diese Abweichung hat Becker für das menschliche, saure Labferment auch gefunden (l. c.).

Diese Ergebnisse meiner Versuche seien durch folgende Protokolle erläutert:

1. Versuch (vom 28 Oktober 1907).

Temperatur des Wasserbades: 36° C. Benutzt ist ein Säureextrakt von 2‰iger HCl.

Gläschen	Je 5 ccm Milch werden versetzt mit		Gerinnungszeit in Minuten	Fermentmenge × Gerinnungszeit
	Labextrakt ccm	2‰ HCl ccm		
Kontrollgl.	0,00	0,25	nicht geronnen	—
I.	0,25	0,00	3⅚	95⅚
II.	0,20	0,05	3⅚	76⅔
III.	0,17	0,08	3⅚	65⅙
IV.	0,15	0,10	4	60
V.	0,12	0,13	5	60
VI.	0,07	0,18	8	56
VII.	0,05	0,20	21	105
VIII.	0,03	0,22	über 60	> 180

2. Versuch (vom 2. November 1907).

Temperatur des Wasserbades: 36° C. Benutzt wird ein Säureextrakt von 1‰iger HCl.

Gläschen	Je 5 ccm Milch werden versetzt mit		Gerinnungszeit in Minuten	Fermentmenge × Gerinnungszeit
	Labextrakt ccm	1‰ HCl ccm		
Kontrollgl.	0,00	0,22	nicht geronnen	—
I	0,20	0,02	2	40
II	0,16	0,06	2	32
III	0,14	0,08	2⅙	30⅓
IV	0,12	0,10	2½	30

3. Versuch (vom 5. November 1907).

Temperatur des Wasserbades: 36° C. Benutzt ist ein saures Glycerinextrakt.

Gläschen	Je 5 ccm Milch werden versetzt mit			Gerinnungszeit in Minuten	Fermentmenge × Gerinnungszeit
	Labextrakt ccm	1‰ HCl ccm	destilliertem Wasser ccm		
I	1,0	0,00	0,00	1	—
II	0,7	0,07	0,23	1	0,7
III	0,5	0,12	0,38	1	0,5

Fortsetzung von Versuch 3.

Gläschen	Je 5 ccm Milch werden versetzt mit			Gerinnungszeit	Fermentmenge × Gerinnungszeit
	Labextrakt ccm	1 ‰ HCl ccm	destilliertem Wasser ccm	in Minuten	
IV	0,4	0,15	0,45	1	0,4
V	0,3	0,17	0,53	$1^1/_4$	0,375
VI	0,2	0,20	0,60	$1^3/_4$	0,35
VII	0,1	0,22	0,68	3	0,30
VIII	0,08	0,23	0,69	4	0,32
IX	0,06	0,23	0,71	5	0,30

4. Versuch (vom 6. November 1907).

Temperatur des Wasserbades 36° C. Lablösung ist ein saures Glycerinextrakt. Es wird gleichzeitig im Wasserbad und mit Hilfe des Bürker'schen Blutgerinnungsapparates beobachtet mit demselben Resultat.

Gläschen	Je 5 ccm Milch werden zusammengebracht mit			Gerinnungszeit	Fermentmenge × Gerinnungszeit
	Labextrakt ccm	1 ‰ HCl ccm	destilliertem Wasser ccm	in Minuten	
I	1,0	0,00	0,00	1	10
II	0,7	0,07(5)	0,22(5)	1	7
III	0,5	0,12(5)	0,37(5)	1	5
IV	0,4	0,15	0,45	1	4
V	0,3	0,17(5)	0,52(5)	$1^1/_4$	$3^3/_4$
VI	0,2	0,20	0,60	$1^3/_4$	$3^1/_2$
VII	0,1	0,22(5)	0,67(5)	$2^3/_4$	$2^3/_4$

5. Versuch (vom 7. November 1907).

Temperatur des Wasserbades: 36° C. Als Lablösung wird ein saures Glycerinextrakt verwendet.

Gläschen	Je 5 ccm Milch werden versetzt mit		Gerinnungszeit	Fermentmenge × Gerinnungszeit
	Glycerinextrakt ccm	1 ‰ HCl ccm	in Minuten	
I	0,08	0,23	3	24
II	0,07	0,23	$3^1/_2$	$24^1/_2$
III	0,06	0,23(5)	4	24
IV	0,05	0,24	5	25
V	0,04	0,24	$6^1/_2$	26
VI	0,03	0,24	$8^1/_2$	$25^1/_2$

Es mag noch bemerkt sein, dass in den letzten drei Versuchen die Glycerinmengen in den einzelnen Proben verschieden gross sind.

Je weniger sie von einander abweichen, um so besser stimmt das Gesetz.

Zum folgenden Versuch wurde eine besonders stark verdünnte Fermentlösung (1 : 10) von saurem Glycerinextrakt benützt.

6. Versuch (vom 7. November 1907).

Temperatur des Wasserbades: 36° C.

Gläschen	Je 5 ccm Milch werden versetzt mit			Gerinnungszeit	Fermentmenge × Gerinnungszeit
	verdünntem Ferment (1 : 10) ccm	0,1 ‰ HCl ccm	destilliertem Wasser ccm	in Minuten	
I	0,2	0,00	0,00	16	3,2
II	0,1	0,02(5)	0,08	45	4,5
III	0,08	0,03	0,09	60	4,8
IV	0,06	0,03(5)	0,11	100	6,0

Wie man sieht, bestätigte sich das Gesetz von der umgekehrten Proportionalität von Gerinnungszeit und Fermentmenge bei Anwendung von sauren Lablösungen so gut wie gar nicht. Wie steht es nun aber, wenn die Labgerinnung ohne die unterstützende Wirkung der Säure, die ja unter normalen Verhältnissen im Magen nie fehlt, bei verschieden grossen Labmengen vor sich geht? Meine dahingehenden Versuche, welche ich mit dem Merck'schen Präparate und mit neutralisiertem (von Haus aus saurem) Labextrakt ausführte, gaben da ein anderes Resultat, wie folgende Beispiele lehren.

1. Versuch (vom 2. März 1908).

Temperatur des Wasserbades: 37° C.

Je 5 ccm Milch werden zusammengebracht mit		Gerinnungszeit	Fermentmenge × Gerinnungszeit
neutralem Extrakt ccm	destilliertem Wasser ccm	in Minuten	
0,4	0,0	13	5,2
0,3	0,1	17	5,1
0,2	0,2	25	5,0
0,1	0,3	50	5,0

2. Versuch (vom 13. Februar 1908).

Temperatur des Wasserbades: 36° C.

Je 5 ccm Milch werden versetzt mit		Gerinnungszeit in Minuten	Fermentmenge × Gerinnungszeit
Merck's Labessenz ccm	destilliertem Wasser ccm		
0,40	0,00	2½	1
0,25	0,15	4	1
0,10	0,30	8	0,8
0,04	0,36	20	0,8
0,02	0,38	36½	0,73

Diese und viele andere ähnliche Versuche, welche dieselben Ergebnisse lieferten, zeigen also, dass innerhalb geringer Grenzen das Labgesetz zu Recht besteht, dass aber schon bei starken Verdünnungen die Gerinnungszeit unverhältnismässig stark zunimmt. Noch auffälliger tritt diese Verzögerung der Gerinnung infolge sehr kleiner Fermentmengen zutage, wenn man die neutralen Fermentlösungen durch gekochte Fermentlösungen verdünnt, wie folgende Versuche zeigen.

1. Versuch (vom 29. Februar 1908).

Temperatur des Wasserbades: 36° C.

Je 4 ccm Milch werden zusammengebracht mit		Gerinnungszeit in Minuten	Fermentmenge × Gerinnungszeit
neutralem Extrakt ccm	gekochtem Extrakt ccm		
1,0	0,0	7	7
0,6	0,4	22	13,2
0,5	0,5	33	16,5
0,3	0,7	keine Gerinnung beobachtet	—

2. Versuch (vom 2. März 1908).

Temperatur des Wasserbades: 37° C.

Je 5 ccm Milch werden versetzt mit		Gerinnungszeit in Minuten	Fermentmenge × Gerinnungszeit
neutralem Extrakt ccm	gekochtem Extrakt ccm		
0,4	0,0	10	4
0,3	0,1	16	4,8
0,2	0,2	34	6,8
0,1	0,3	100	10,0

Wie man also sieht, treten schon innerhalb recht enger Grenzen diese Schädigungen zutage. Es entsteht die Frage: wie haben wir diese Schädigungen zu erklären? Schon oben (S. 5) habe ich erwähnt, dass stark mit Wasser verdünnte Lablösungen schnell an Kraft verlieren. Offenbar liegt also für die Versuche der ersten Reihe eine derartige Schädigung vor. Wieso die gekochten Fermentlösungen die Wirkungen namentlich von schwachen Lösungen so gewaltig schädigen, ist nicht ganz leicht zu erklären.

Die Annahme, dass es die in den Extrakten vorhandenen Salze (vgl. Lörcher) sein sollten, welche hemmend wirken, ist nicht recht wahrscheinlich, aber doch nicht von der Hand zu weisen. Sicher aber ist, dass Peptone oder peptonartige Körper, vielleicht das gekochte Labferment selbst, den Labungsprozess verlangsamen. Deshalb glaube ich, wird die Verlangsamung entweder dadurch bedingt, dass von Haus aus in den Extrakten peptonartige Körper vorhanden sind oder sich während des Gerinnungsprozesses (in saurer Lösung) bilden. Die sauren Extrakte enthalten nämlich ausser Lab auch noch wirksames Pepsin. Da erst Gerinnung eintritt, nachdem alles Kasein in Parakasein umgewandelt ist, so hat bei kleinen Labmengen während der schon an und für sich langen Umwandlungszeit das Pepsin Zeit, das umgewandelte, aber noch nicht gefällte Parakasein unter Bildung von Albumosen und Peptonen anzugreifen. Bei der Extraktion der Schleimhaut mit Säure werden ausserdem schon während der Extraktion Verdauungsprodukte gebildet, was von Grützner (l. c. S. 24) betont ist. Diese so gebildeten peptonartigen Körper können ebenfalls die Gerinnung verzögern, wie folgender Versuch zeigt.

Versuch.

Ein Glycerinextrakt der Schleimhaut eines Katzenmagens wurde mit dem zehnfachen Volumen 2‰ Salzsäure versetzt, ein Teil davon während ¾ Stunden bei 37° C. mit Fibrin zusammengebracht und dann filtriert. Der andere Teil wurde längere Zeit gekocht und dadurch alles Ferment zerstört. Dann brachte ich in zwei Reagenzgläser gleiche Mengen eines Labextraktes, in das eine 1 ccm des gekochten Extraktes, in das andere 1 ccm des peptonhaltigen Filtrates, goss in beide unmittelbar nacheinander je 5 ccm Milch und brachte sie ins Wasserbad von 37° C. Die erste Probe gerann nach 1 Min. 35 Sek., die andere peptonhaltige nach 2 Min. 25 Sek. Ähnliche Resultate erhielt ich, als ich an Stelle von Fibrin Kasein in gleicher Weise kurze Zeit verdauen liess und das Filtrat dieser Verdauungsflüssigkeit auf seine gerinnungsverzögernde Kraft prüfte.

Vermutlich sind die Abweichungen der Versuche von Becker mindestens zum Teil ebenfalls auf die Wirkung des Pepsins zurückzuführen, besonders da er dieselben Abweichungen sah, wenn er Kälberlab in stark saurer Lösung verwandte (l. c. S. 103), während es sich in schwach saurer und neutraler Lösung normal verhielt.

Wenn also keine Störungen eingreifen, so besteht, wie mir scheint, das Proportionalitätsgesetz zu Recht und liess sich auch, wie schon oben erwähnt, bei den mit neutralisierten Extrakten und dem Merck'schen Präparate angestellten Versuchen für kurze Gerinnungszeiten nachweisen.

Verlängern sich die Gerinnungszeiten um weniges, so wird das Ferment aller Wahrscheinlichkeit nach geschädigt, und die Gerinnungszeiten werden verhältnismässig zu gross. Aber auch bei viel Ferment tritt, wie schon Peters und Lörcher[1]) gefunden haben und ich bestätigen kann (s. Versuch 2, S. 7), eine Verzögerung ein. Vielleicht werden mit dem Ferment — reine Fermente kennen wir ja wahrscheinlich überhaupt noch nicht — noch andere schädigende Stoffe den Gerinnungsgemischen beigefügt, möglich auch, dass die Zahl der Fermentmoleküle zu gross ist, um alle Kaseinmoleküle zu packen und deshalb ein Teil derselben untätig beiseite stehen muss, wie Truppen, welche nicht in den Kampf eingreifen können.

Fasse ich hiernach die Ergebnisse meiner Untersuchungen über die wirksame Fermentmenge und die Schnelligkeit der Gerinnung zusammen, so muss ich sagen, dass, falls alle Störungen ausgeschaltet werden, die Gerinnung unter sonst gleichen Umständen um so schneller erfolgt, je grösser die Fermentmenge ist, und zwar besteht ein umgekehrtes Verhältnis dieser beiden Grössen zueinander. Die doppelte Menge Ferment braucht die halbe Zeit u. s. f.

Man sieht, dass hier dieselbe einfache Gesetzlichkeit obwaltet wie bei dem Grützner'schen Pepsingesetz. Ein Fermentmolekül hat die gleiche Wirkung wie jedes andere.

---

1) Ich möchte nicht versäumen, hier auf die Versuche Lörcher's (l. c. S. 179) hinzuweisen, der in der Breite von 1 : 50 Lab das Zeitgesetz ziemlich genau bestätigt fand, indem die Zahlen (Produkte und Gerinnungszeit und Labmenge), bei denen diese Labmengen, von unvermeidlichen Versuchsfehlern abgesehen, zwischen 480 und 500 schwankten. Von 50—100 Lab stiegen sie allmählich von 500—600 an. Kleinere Labmengen unter 1 zeigten allerdings in diesen Versuchen keine Verzögerung der Gerinnung.

Bemerkenswert scheint mir ausserdem noch die Tatsache, dass kleine Fermentmengen unter sonst gleichen Bedingungen durch Schädlichkeiten verhältnismässig stärker angegriffen werden als grosse [1]).

3. Einfluss der Temperatur auf die Geschwindigkeit der Labung.

Ein zweiter Faktor, der die Geschwindigkeit der Gerinnung ausserordentlich beeinflusst, ist die Temperatur. Dass, wie jeder fermentative Vorgang, so auch die Labgerinnung innerhalb gewisser Grenzen durch höhere Temperaturen begünstigt, durch niedere verzögert wird, ist bekannt; ebenso dass hohe Temperaturen das Ferment zerstören.

Am günstigsten wirkt das Lab nach Boas [2]) von 35—40 ° C., nach Peters (l. c.) bei Körpertemperatur oder das speziell von Peters benutzte Präparat bei 40,5 °, nach Benjamin (l. c.) bei 40 °; nach Fuld liegt das Optimum der Labwirkung nahe bei 45 °.

Was die obere und untere Grenze betrifft, bei der ohne weitere Kautelen Labgerinnung möglich ist, so haben wir eingangs gesehen, dass Selmy und Heintz bei 62 ° Labgerinnung erzielten. Boas sagt, dass unter gewöhnlichen Umständen das Lab bei 14—16 ° R. (also 17,5—20 ° C.) nicht wirkt; als obere Grenze der Wirksamkeit gibt Boas etwa 70 ° C. an, Mayer (Milchztg. 1881; zit. n. Fuld, die mir nicht zugänglich) 40 °; nach Lörcher ist Labgerinnung zwischen 10 ° und 50—60 ° möglich. Pawlow und Parastschuk [3]) haben nach einer Erwärmung auf 62 ° während 5 Minuten Hundemagensaft seine milchkoagulierende Wirkung verlieren sehen, während er nach einer Erwärmung auf 60 ° noch wirksam war.

Weiterhin gibt Fuld an, „dass, soweit Störungen vermieden werden können, für das Lab die auch sonst allgemein gültige Regel

---

1) Ähnliche Tatsachen konnte auch Kübel (Pflüger's Arch. Bd. 76 S. 276. 1899) betreffs der gegenseitigen Beeinflussung dünnen und dicken Stärkekleisters auf das Speichelferment und Salze beobachten. Auch von anderen Fermenten wird ähnliches mitgeteilt.

2) J. Boas, Untersuchungen über das Labferment im gesunden und kranken Magen. Zeitschr. f. klin. Mediz. Bd. 14 S. 249. 1888.

3) Pawlow und Parastschuk, Über die ein und demselben Eiweissferment zukommende proteolytische und milchkoagulierende Wirkung verschiedener Verdauungssäfte. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 42 S. 422. 1904.

besteht, dass einer Abkühlung um 10° etwa eine Verlangsamung des Prozesses aufs Doppelte entspricht". (L. c. S. 184.)

Ausser dieser letzten Angabe habe ich keine genauere Angabe über die Abhängigkeit der Gerinnungsgeschwindigkeit von der Temperatur gefunden. Aber auch der von Fuld selbst zitierte Versuch bringt das angegebene Verhalten durchaus nicht einwandfrei zum Ausdruck. Eine Prüfung des Verhaltens gleicher Milchmengen mit gleichen Labmengen versetzt bei verschiedenen Temperaturen erschien darum von Interesse.

Ich verfuhr dabei ähnlich wie bei den vorhergehenden Versuchen und brachte in der Regel je 5 ccm Milch mit genau abgemessenen gleichen Labmengen in ausgesuchten gleichen Reagenzgläsern zusammen und setzte nach einmaligem Umstülpen des verschlossenen Glases die Mischungen gleichzeitig in Wasserbäder von verschiedenen Temperaturen.

Die Ergebnisse einiger Versuche seien durch folgende Protokolle veranschaulicht.

Als Fermentlösung diente ein saures Glycerinextrakt; dieses besitzt nach den Untersuchungen Lörcher's [an und für sich und was den Säuregehalt betrifft, in Übereinstimmung mit der Beobachtung von Boas (l. c. S. 254), allerdings entgegen der Angabe von Johnson[1])] die grösste Temperaturresistenz. Der Pepsingehalt dieser Lösungen konnte bei den meist nicht langen Gerinnungszeiten bei höherer Temperatur und der geschwächten Wirksamkeit bei Temperaturen unter 30° nicht so störend in Betracht kommen wie bei den früheren Versuchen; hingegen war so die schädigende Wirkung der Wärme noch am ehesten ausgeschaltet. Um sicher zu gehen, sind ausserdem nur solche Versuche berücksichtigt, die das Zeitgesetz oder die besprochene Abweichung bei grösseren Fermentmengen zum Ausdruck bringen.

In den nachfolgenden Versuchen sind zwei Versuchsreihen, die Versuchsreihe a mit 3 ccm Labmenge und die Versuchsreihe b mit 0,1 ccm ineinandergeschrieben.

---

1) E. G. Johnson, Studien über das Vorkommen des Labferments im Magen des Menschen mit pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. klin. Mediz. Bd. 14 S. 240. 1888.

1. Versuch (vom 18. November 1907).

Je 5 ccm Milch.

Temperatur ° C.	Fermentmenge ccm	Gerinnungszeit in Minuten	Fermentmenge × Gerinnungszeit
20	a) 0,3	18	54
	b) 0,1 + 0,05 1‰ HCl	48	48
30	a) 0,3	6	18
	b) 0,1 + 0,05 1‰ HCl	17	17
40	a) 0,3	5	—
	b) 0,1 + 0,05 1‰ HCl	keine Gerinnung	—
50	a) 0,3	„ „	—
	b) 0,1 + 0,05 1‰ HCl	„ „	—

2. Versuch (vom 21. November 1907).

Je 5 ccm Milch.

Temperatur ° C.	Fermentmenge ccm	Gerinnungszeit in Minuten	Fermentmenge × Gerinnungszeit
21	a) 0,3	20	60
	b) 0,1 + 0,05 1‰ HCl	60	60
33	a) 0,3	5	15
	b) 0,1 + 0,05 1‰ HCl	15	15
41	a) 0,3	4	—
	b) 0,1 + 0,05 1‰ HCl	keine Gerinnung	—
47	a) 0,3	„ „	—
	b) 0,1 + 0,05 1‰ HCl	„ „	—

3. Versuch (vom 19. November 1907).

Je 5 ccm Milch. Drei Versuchsreihen, a, b und c, mit bzw. 0,4, 0,3 und 0,1 ccm Lab ineinandergeschrieben.

Temperatur ° C.	Fermentmenge ccm	Gerinnungszeit in Minuten	Fermentmenge × Gerinnungszeit
20	a) 0,4	5	2,0
	b) 0,3 + 0,02(5) 1‰ HCl	7	2,1
	c) 0,1 + 0,07(5) 1‰ HCl	18	1,8
30	a) 0,4	3	1,2
	b) 0,3 + 0,02(5) 1‰ HCl	3	0,9
	c) 0,1 + 0,07(5) 1‰ HCl	5	0,5
40	a) 0,4	1½	0,6
	b) 0,3 + 0,02(5) 1‰ HCl	1½	0,45
	c) 0,1 + 0,07(5) 1‰ HCl	5	0,5
50	a) 0,4	1	0,4
	b) 0,3 + 0,02(5) 1‰ HCl	1½	0,45
	c) 0,1 + 0,07(5) 1‰ HCl	keine Gerinnung	—

4. Versuch (vom 25. November 1907).

Je 5 ccm Milch. Zwei Versuchsreihen, a und b, mit bzw. 0,2 und 0,15 ccm Lab zugleich angestellt und untereinandergeschrieben.

Temperatur ° C.	Fermentmenge ccm	Gerinnungszeit in Minuten	Fermentmenge × Gerinnungszeit
32	a) 0,2	5	1,0
	b) 0,15	6½	9,75
37	a) 0,2	4	0,8
	b) 0,15	5	0,75
42	a) 0,2	3¼	0,65
	b) 0,15	30	4,5

5. Versuch (vom 27. November 1907).

Je 10 ccm Milch. Zwei Versuchsreihen, a und b, mit je 0,4 und 0,6 ccm Lab untereinandergeschrieben.

Temperatur ° C.	Fermentmenge ccm	Gerinnungszeit in Minuten	Fermentmenge × Gerinnungszeit
21	a) 0,4	nicht beobachtet	—
	b) 0,6	37	—
26	a) 0,4	10	4,0
	b) 0,6	6	3,6
30	a) 0,4	7	2,8
	b) 0,6	3	1,8
33	b) 0,6	2¼	1,35
36	a) 0,4	4	1,6
39	a) 0,4	3	1,2
	b) 0,6	1½	0,9
42	a) 0,4	3¾	1,5
	b) 0,6	1½	0,9
45	a) 0,4	5	2,0
	b) 0,6	1½	0,9
49	a) 0,4	15	6,0
	b) 0,6	1½	0,9

Da in diesem Versuch nicht für gleichen Säuregehalt von je zwei Proben gesorgt ist, gerinnt die mit weniger Ferment auch relativ etwas später (denn die Säure befördert die Gerinnung); das zugehörige Produkt × Gerinnungszeit ist also grösser als das der anderen Probe.

Vergleichen wir die Ergebnisse dieser Versuche mit dem S. 13 zitierten Temperaturgesetz, so bestätigen sie dasselbe ebensowenig wie die Fuld'schen Zahlen. Zuzutreffen scheint es im allgemeinen für die Temperaturen zwischen 30° und

40°. Bei niederer Temperatur ist die Koagulation jedoch stärker verzögert, als das Gesetz verlangt, bei höherer Temperatur erfolgt

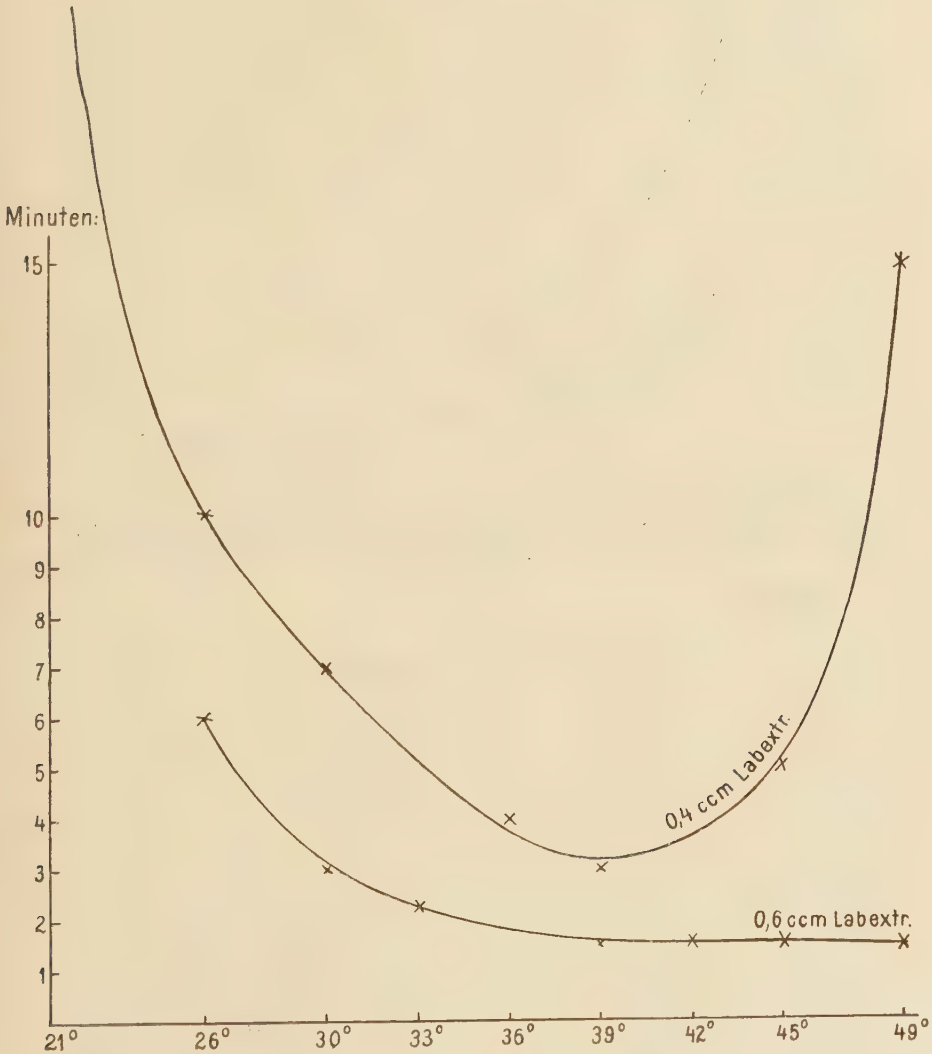


Fig. 1. Versuch 5 (Seite 16). Abhängigkeit der Zeit der Milchgerinnung von der Temperatur. (Die Kreuze bezeichnen die Stellen, die genau der Beobachtung entsprechen.)

sie schneller, solange die Labmengen genügend gross sind. Bei Verwendung kleiner Labmengen sehen wir über 40° anstatt einer Zunahme eine Abnahme der Gerinnungsgeschwindigkeit im Vergleich

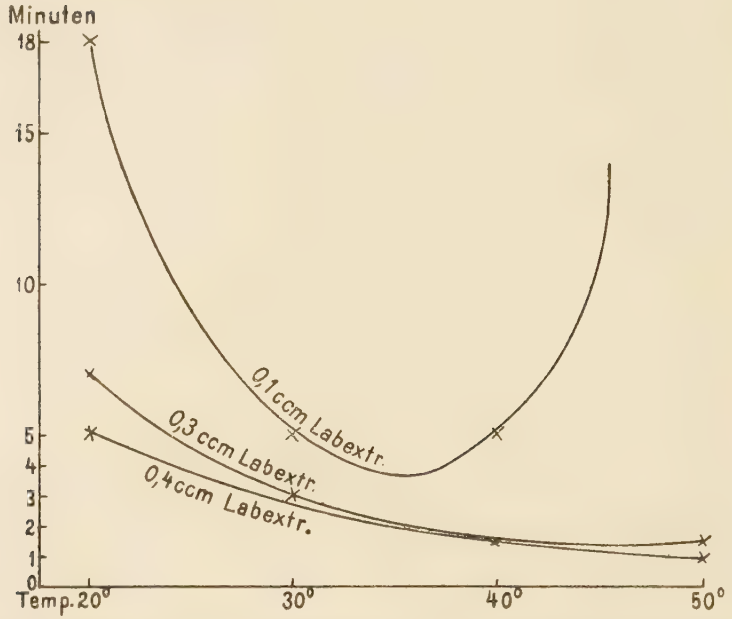


Fig. 2. Versuch 3 (S. 15). Abhängigkeit der Zeit der Milchgerinnung von der Temperatur.

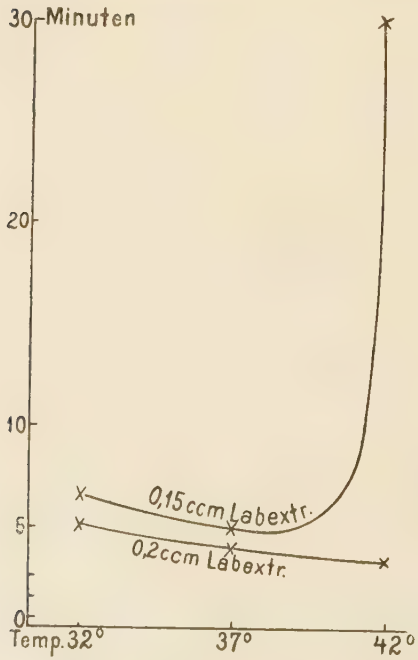


Fig. 3. Versuch 4 (Seite 16).

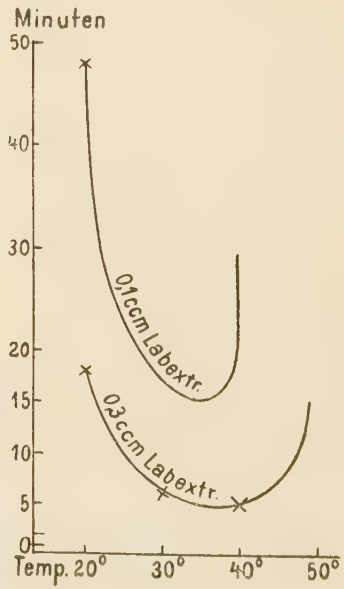


Fig. 4. Versuch 1 (Seite 15).

mit niederer Temperatur oder sogar völliges Ausbleiben der Koagulation. (Versuch 4 u. 5.)

Zeichnen wir die Ergebnisse dieser Versuche als Kurven, indem wir die Temperaturen als Abszissen, die Gerinnungszeiten als Ordinaten abtragen, so zeigen sie alle einen ähnlichen Verlauf (s. Fig. 1 bis 4): Sie fallen von den niederen zu den höheren Temperaturen gehend erst steil, dann immer weniger steil ab, was der stets langsamer werdenden Zunahme der Gerinnungsgeschwindigkeit entspricht, bis sie schliesslich der Abszissenachse nahezu parallel verlaufend das Optimum der Wirkung ausdrücken.

Dann wenden sie sich teilweise wieder aufwärts, um bald, der Ordinatenachse parallel verlaufend, das völlige Ausbleiben der Gerinnung auszudrücken. Die Kurve macht diese Biegung um so schärfer und plötzlicher, je kleiner die angewandten Labmengen sind; andererseits geht sie um so später in die ansteigende Richtung über, je grösser die Labmengen sind.

Sehen wir von der genannten Wendung der Kurve nach aufwärts ab, so gleicht ihr erster Teil durchaus derjenigen, welche die Abhängigkeit der Blutgerinnungszeit von der Temperatur ausdrückt, wie eine solche von Bürker[1]) festgestellt worden ist.

Vergleichen wir die Wirkungen verschiedener Labmengen bei denselben Temperaturen, was die übereinanderstehenden Kurven erleichtern sollen, so sehen wir, wie schon erwähnt, dass kleine Labmengen das Optimum ihrer Wirksamkeit bei niedrigeren Temperaturen erreichen als grössere Mengen, und dass das Optimum für grössere Mengen bei Temperaturen liegt, die kleinere Quantitäten in ihrer Wirksamkeit schädigen oder sie sogar zerstören. Wir sehen also, je reicher an Ferment eine Lösung ist, desto höher liegt auch die günstigste Temperatur; aber niemals liegt das Optimum der Wirksamkeit tiefer als etwas über Körpertemperatur (bei etwa 39 °). Ein geringes Überschreiten dieser Temperatur schädigt bereits in schwachen Lösungen die Wirksamkeit des Fermentes. Auch durch alleiniges Erwärmen der Lablösung auf 42 ° während einiger Stunden kann ihre Wirksamkeit erheblich vermindert werden, wie es auch Hammarsten[2]) [Seite 122[3])] angibt. Nach Hammarsten[3]) kann

1) K. Bürker, Blutplättchen und Blutgerinnung. Pflüger's Arch. Bd. 102 S. 36. 1904.

2) l. c., Maly's Jahresber. Bd. 2. 1872.

3) Hammersten, Lehrb. d. physiol. Chemie. Wiesbaden 1871.

in einem Salzsäureextrakt der Magenschleimhaut durch 48 Stunden dauerndes Erwärmen auf 37—40° alles Ferment zerstört werden; auch Lörcher fand die Fermentwirkung eines so behandelten Extraktes wenigstens wesentlich herabgesetzt.

Nach dem Vorhergegangenen können wir also sagen, dass Erhöhung der Temperatur innerhalb ziemlich weiter Grenzen die Wirksamkeit des Fermentes erhöht, dass diese erhöhte Wirksamkeit bei Temperaturen über 39° aber nur dann zum Ausdruck kommt, wenn die Fermentlösung konzentriert genug ist, um in einer Zeit das Kasein auszufällen, in der die schädigende Wirkung der Wärme noch nicht eingetreten ist. Die höchste Temperatur, bis zu der ich eine beschleunigende Wirkung der Wärme habe wahrnehmen können, betrug 50°, so dass ich ohne Berücksichtigung der schädlichen Wirkung der Wärme das Optimum der Labwirkung bei mindestens 50° annehmen möchte; hiermit käme ich der Ansicht von Fuld am nächsten, der es, wie erwähnt, auf 45° schätzt.

Das Ferment wirkt also unter obigen Bedingungen am günstigsten und schnellsten bei einer Temperatur, die es bei längerer Einwirkung erheblich schädigt. Diese Temperaturen liegen bei grossen Fermentmengen viel höher als bei kleinen.

Was die obere Grenze der Wirkungsfähigkeit angeht, so stimmen meine Beobachtungen mit den auch sonst gemachten überein, dass sie bei etwa 60° liegt; über die untere Grenze habe ich keine Versuche angestellt, da sie wohl im wesentlichen von der Stärke der angewandten Lablösung abhängt, ihre Feststellung ausserdem bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung nach den Arbeiten von Morgenroth nicht von besonderem Interesse sein dürfte.

Fasse ich also die Ergebnisse dieser meiner Versuche zusammen, so zeigt sich, dass 1. Erhöhung der Temperatur bis etwa 39° C. die Gerinnungsgeschwindigkeit durchweg beschleunigt, dass aber 2. grössere Fermentmengen viel höhere Temperaturen ertragen als kleine. Diese kleinen werden in ihrer Wirkung schon durch Temperaturen, namentlich wenn sie längere Zeit einwirken, geschädigt, welche die Wirkung grösserer Fermentmengen noch in hohem Grade fördern, also wiederum wie oben eine ausserordentlich viel grössere Empfindlichkeit und Labilität schwacher Fermentlösungen gegenüber starken; 3. die Temperaturgrenze

nach oben, welche auf Grund meiner Versuche noch fördernd wirkte, betrug 50° C.; 4. jede Fermentmenge hat also streng genommen ihr eigenes Temperaturoptimum.

4. Makroskopisches und mikroskopisches Verhalten der Kaseingerinnsel, welche unter verschiedenen Bedingungen entstanden sind.

Die Menge des der Milch zugesetzten Fermentes und die Temperatur beeinflussen nicht nur die Reaktionsgeschwindigkeit, sondern auch die Art der Gerinnung. Im allgemeinen lässt sich sagen, dass bei den Proben, bei denen die Gerinnung relativ schnell erfolgt, das geronnene Kasein sich energischer, nämlich schneller und stärker, zusammenzieht und daher mehr Flüssigkeit, die „süssen Molken", auspresst als bei langsamer geronnenen Proben. Also, Proben mit mehr Ferment liefern im allgemeinen ein stärker kontrahiertes Koagulum als solche mit weniger Ferment. Ebenso verhalten sich bei höherer Temperatur geronnene Proben zu solchen, die bei niederer Temperatur geronnen sind. Das Kasein der bei Zimmertemperatur geronnenen Proben habe ich fast nie sich bedeutend kontrahieren sehen, während solche, die bei Körpertemperatur in wenigen Minuten geronnen waren, schon wenige Minuten nach der Gerinnung die beginnende Kontraktion deutlich zeigten, indem das ausgefallene Kasein sich an einzelnen Stellen nahe dem oberen Rande von den Wandungen des Probierröhrchens zurückzog. Nach etwa einer halben Stunde war der Prozess beendigt, und das Kasein bildete eine in dem Röhrchen frei stehende kleine Säule. Bei Verwendung geringer Labmengen dauerte die Konktraktion oft einige Stunden und war auch dann weniger vollkommen; bei Verwendung ganz geringer Mengen des Ferments schliesslich war eine Kontraktion und ein Auspressen der süssen Molken überhaupt nicht wahrzunehmen. Wenn man daher mit verschiedenen Labmengen in demselben Wasserbade geronnene Proben nebeneinander sieht, so kann man, worauf schon Grützner hingewiesen hat, mit ziemlicher Sicherheit sagen, welche Proben mehr und welche weniger Ferment enthalten.

Endlich lässt sich auch durch Zusatz gerinnungsverzögernder Agenzien zeigen, dass die Fähigkeit, sich zu kontrahieren, von der Reaktionsgeschwindigkeit abhängt. Es ist eine bekannte Tatsache, dass Alkalien die Gerinnung stark verzögern. Dementsprechend zeigt

sich nach Zusatz verschiedener Mengen einer 1 %igen Sodalösung, dass sich das Koagulum um so weniger stark kontrahiert, je mehr Soda die Proben enthalten.

Diesem verschiedenen Verhalten der unter verschiedenen Bedingungen geronnenen Proben entsprechen auch mikroskopische Unterschiede. Deutlicher als bei der Milch waren die diesbezüglichen Verhältnisse jedoch bei durch Lab gerinnbaren Kaseinlösungen zu sehen.

Solche Kaseinlösungen wurden zuerst wohl von Berzelius hergestellt (Seite 1 dieser Arb.). Durch die genaueren Untersuchungen von Hammarsten, Söldner[1]) und Courant[2]) ist erwiesen, dass die Verhältnisse bei der Gerinnung solcher Lösungen dieselben sind wie bei der Milch, und dass man vielfach von dem Verhalten der einen auf das der andern schliessen darf.

Die Lösungen stellte ich her aus einem chemisch reinen Präparat des hiesigen Physiologischen Instituts nach der Angabe von Röhmann[3]), indem ich 0,5 g Kasein in 10 ccm einer 1,25 %igen Dinatriumphosphatlösung löste und langsam 10 ccm einer 0,4 %igen Lösung wasserfreien Chlorcalciums in Wasser zufügte. Die Lösung ist fast dieselbe, mit welcher Hammarsten einen Teil seiner Gerinnungsversuche ausgeführt hat. Diese auf Lackmus schwach sauer reagierende Flüssigkeit von milchig trübem Aussehen gab mit kräftigen Lablösungen Gerinnung genau wie Milch und schied sich dabei in das ausgefallene Kasein und eine wasserhelle Flüssigkeit, welche sich genau wie die süssen Molken der Milch nach kurzer Zeit um das Gerinnsel ansammelte.

Nebenbei möchte ich erwähnen, dass diese Lösungen auch bei 3—4 Tage langem Stehen selbst bei annähernd 0 ° spontan gerannen.

Bezüglich der Technik, um mikroskopische Präparate geronnener Milch herzustellen, möchte ich folgendes vorausschicken. Rasier-

1) F. Söldner, Die Salze der Milch und ihre Beziehungen zu dem Verhalten des Kaseins. Landwirtschaftl. Versuchsstation Bd. 35. 1888. Zit. nach Hermann-Schwalbe, Jahresber. über d. Fortschr. d. Physiol. Bd. 17 S. 314. 1889.

2) G. Courant, Über die Reaktion der Kuh- und Frauenmilch. Pflüger's Arch. Bd. 50 S. 109. 1891.

3) F. Röhmann, Anleitung zum chemischen Arbeiten für Studierende der Medizin. Berlin 1890.

messerschnitte von in Formalin gehärteten Kaseingerinnseln gaben keine übersichtlichen Präparate. Ich brachte daher aus einem Reagenzglas, in welchem ich die gewünschten Mengen Kaseinlösung bzw. Milch und Labextrakt gemischt hatte, mit Hilfe einer Pipette einen Tropfen der Mischung auf den sorgfältig gereinigten Objektträger. Den Tropfen kann man entweder in einer feuchten Kammer gerinnen lassen und dann aus einer Spritzflasche so lange möglichst senkrecht gegen die Ebene des Objektträgers Wasser auf ihn spritzen, bis nur noch eine ganz dünne Schicht zurückbleibt; oder besser deckt man den Tropfen, der in diesem Falle möglichst klein sein soll, mit einem Deckglas zu und schützt das Präparat durch einen Wachsrand vor dem Verdunsten. Den Eintritt der Gerinnung zeigt bei den Kaseinlösungen wie bei Milch die mehr weisse Farbe der Schicht unter dem Deckglas an. Gleichzeitig soll der Rest der Probe im Reagenzglas geronnen sein, den man möglichst auf derselben Temperatur gehalten hat wie den Objektträger.

Um die Gerinnung bei beliebigen höheren Temperaturen eintreten lassen zu können, brachte ich eine Schale, die gross genug war, um einige Präparate aufnehmen zu können, in ein Wasserbad und bedeckte sie mit einem Deckel von Filz oder Pappe, durch den ein Thermometer gesteckt war, so dass ich jederzeit die Temperatur im Innern der Schale kontrollieren konnte. In diesem einfachen Apparat erwärmte ich den Objektträger vor Anfertigung des Präparates auf die gewünschte Temperatur und legte ihn, nachdem das Deckglas aufgelegt und der Wachsrand angebracht war, bis zur erfolgten Gerinnung wieder in die Schale.

Ein so hergestelltes Milchpräparat lässt zunächst unter dem Mikroskop nicht viel mehr als die Fettköpfchen erkennen; hebt man aber nun nach Entfernung des Wachsrandes das Deckglas vorsichtig ab, bringt das Präparat etwa 5 Minuten lang in Äther und betrachtet es wieder unter dem Mikroskop, so sieht man das Kasein sich als mehr oder weniger feines Netzwerk durch das ganze Präparat verzweigen. Bei den Präparaten von Kaseinlösungen ist ein Entfetten natürlich nicht nötig. Nur muss man dafür Sorge tragen, dass das Präparat nicht eintrocknet, weil dann die Gebilde sich sofort verändern.

Um die Netze, die bei mittlerer und starker Vergrösserung sehr schön zu sehen sind, in ihren Feinheiten deutlicher hervortreten zu lassen, kann man sie färben und in Kanadabalsam oder Glycerin einschliessen. Mit Methylviolett, Kongorot und Magdalarot, auch

der von Weigert angegebenen Methode zur Fibrinfärbung lassen sich die Netze leicht färben. Die letztere Methode ist jedoch umständlicher als die drei erstgenannten, ohne dass ich mit ihr bessere Resultate erhalten hätte. Am meisten zu empfehlen sind wohl die beiden roten Farbstoffe, deren Überschuss nach dem Färben leichter zu entfernen ist als bei Verwendung von Methylviolett, das, wenn es nicht genügend ausgewaschen ist, sich nach dem Einschluss in Kanadabalsam in letzterem löst und so das Präparat verdirbt.

Solche Präparate zeigen uns also unter dem Mikroskop ein Netzwerk, bestehend aus verhältnismässig derben, langgestreckten Gerinnseln, die sich in feinere und feinste Ästchen auflösen und untereinander verzweigen. Derartige Netzwerke sind auf den beiliegenden Tafeln (siehe Taf. VIII u. IX) wiedergegeben. Stellt man die Präparate mit verschiedenen Labmengen unter sonst ganz gleichen Bedingungen her, so kann man deutlich sehen, dass in denen, die mehr Lab enthalten, das Kasein in Form gröberer und strafferer Gerinnsel sich verzweigt, zwischen denen aber die feineren Verästelungen nicht fehlen, während andererseits Proben mit weniger Labferment feinere Netze geben, die so fein werden können, dass sie nur mit starken Vergrösserungen als solche zu erkennen sind. Die beiliegenden Photographien I, II und III sind Aufnahmen dreier Präparate von Kaseinlösungen, die mit verschiedenen Labmengen geronnen sind, und veranschaulichen diese Verhältnisse sehr deutlich. (Vgl. die Tafelerklärungen.)

Man kann wohl annehmen, dass dieses Netzwerk es ist, welches dem ausgefallenen Kasein seine Festigkeit verleiht, und durch seine Kontraktion die Verkleinerung des Gerinnsels und die Auspressung der süssen Molken bewirkt. Je zarter und feiner das Netzwerk ist, um so weniger kompakt ist auch das ausgefallene Kasein; je derber und fester das Netzwerk, desto besser kann es das Kasein zusammenschnüren, desto dichter und weniger voluminös ist demnach das Gerinnsel.

Wenn das richtig ist, so müssen auch die anderen Umstände, von denen es abhängt, ob das Kasein sich nach dem Ausfallen mehr oder weniger stark zusammenzieht, die gröbere oder feinere Struktur dieser Netze beeinflussen. Als solche kämen die vorhergenannten in Betracht: Temperaturdifferenzen und Reagenzien. In der Tat zeigt sich denn auch derselbe Unterschied wie zwischen Proben, die einerseits viel und andererseits weniger Ferment enthalten, sowie

zwischen solchen, die bei höheren bzw. niederen Temperaturen geronnen sind. Die Netze der bei höherer Temperatur geronnenen Proben sind gröber und bestehen aus derberen Fäden als die derselben Proben, wenn sie bei niederer Temperatur geronnen sind. Ein Vergleich der mit I und IV bezeichneten Bilder bestätigt das sofort. Die beiden Präparate sind mit derselben Kasein-Labmischung hergestellt, I ist bei 37 °, IV bei Zimmertemperatur geronnen.

Dieselben Vorgänge wie die Präparate von Kaseinlösungen zeigen uns auch diejenigen von Milch. Allerdings sind die Unterschiede nicht so deutlich zu sehen; aber wohl erkennbar sind sie doch immer. Aller Wahrscheinlichkeit nach verhindern die Milchkügelchen die Bildung so dicker und grober Kaseinausscheidungen, wie das erste Präparat sie aufweist. Die Bilder V, VI und VII zeigen drei solcher Präparate von Milch, welche durch verschiedene Fermentmengen zur Gerinnung gebracht worden sind. Hier wie in den drei ersten Präparaten verhielten sich die Fermentmengen wie 10 : 5 : 1. Auch hier ist deutlich zu sehen, wie mit abnehmender Labmenge die Gerüste feiner werden. Einen deutlichen Unterschied in der Art der Gerinnung weisen auch die Figuren VIII und IX auf. Die zugehörigen Präparate sind nicht von mir hergestellt, sondern von Herrn cand. med. Werner, der im Jahre 1896 sich im hiesigen Institut ebenfalls mit dieser Frage beschäftigte. Eine Reihe derartiger, zum Teil sehr guter Präparate, die ich der Güte des Herrn Professor von Grützner verdankte, war mir bei meinen Untersuchungen eine wesentliche Hilfe.

Dass auch die Milch sich verschiedenen Temperaturen gegenüber bei der Gerinnung wie die Kaseinlösungen verhält, veranschaulichen die beiden Bilder X und XI. Die zugehörigen Präparate sind mit derselben Mischung von Milch und Ferment hergestellt; das zu X gehörige ist bei 37 ° C., das andere bei Zimmertemperatur geronnen.

Denselben Einfluss wie die niedere Temperatur zeigen auch gerinnungsverlangsamende Agenzien. Ich habe vorher schon erwähnt, dass man durch Zusatz von Sodalösung eine weniger starke Kontraktion des Koagulums erzielen kann. Entsprechend war das Resultat, wenn ich gleiche Mengen Milch mit gleichen Mengen desselben Labextraktes zusammenschüttete und der einen Probe etwas Wasser, der anderen ebensoviel schwache Sodalösung zusetzte; auch hier ergab die mit Soda versetzte langsamer gerinnende Probe das feinere Netzwerk.

Aus dem Vorhergehenden folgt, dass die Netzwerke nicht unmittelbar nach der Gerinnung am charakteristischsten sind, sondern erst einige Zeit später, nachdem das ausgefallene Kasein sich zusammengezogen hat. Ein diesbezüglicher Versuch hat die Richtigkeit dieser Annahme bestätigt. Einige Kubikzentimeter Milch wurden im Reagenzglas mit einer Labmenge versetzt, die innerhalb einiger Minuten Gerinnung erzeugte, und Reagenzglas und Objektträger auf derselben Temperatur gehalten. Sobald im Reagenzglas Gerinnung eingetreten war, wurde das eine Präparat in Kanadabalsam eingeschlossen; das andere blieb einige Stunden sich selbst überlassen und wurde dann ebenso behandelt wie das erste. Unter dem Mikroskop zeigte das zweite bedeutend kräftigere Netze als das erste. Mikroskopische Präparate sollten darum erst einige Zeit nach der Gerinnung angefertigt werden.

5. Mikroskopischer Unterschied zwischen Lab- und Säuregerinnung.

Ein von der Milchgerinnung durch Lab ganz verschiedener Vorgang ist der der Gerinnung durch Säuren. Bei ihr ist das Ausfallen des Kaseins nicht Folge einer chemischen Veränderung des Eiweissmoleküls, sondern das Kasein, das sich chemisch wie eine schwache Säure verhält — Hammarsten sagt sogar[1]) (S. 161), „das Kasein ist selbst eine Säure“ —, wird durch die stärkere Säure aus reinem Calciumsalz, als das es in der Milch gelöst ist, verdrängt und fällt aus, weil es allein unlöslich ist.

Dass das so gefällte „Säurekasein“[2]) ein anderer Körper als das durch Lab gefällte „Labkasein“ ist, zeigt sein chemisches Verhalten deutlich. So gibt das mit Säure gefällte Kasein in Kalkwasser gelöst mit Lab gerinnbare Lösungen, das mit Lab gefällte nicht. Dieser von Hammarsten[3]) (S. 139) aufgestellte Unterschied ist zwar von Peters angefochen worden (l. c. S. 36), welcher glaubt, auch durch Lab gefälltes Kasein nach seiner Lösung in Kalk-

1) O. Hammarsten, Zur Kenntnis des Kaseins und der Wirkung des Labfermentes. Maly's Jahresber. Bd. 7 S. 158. 1877.

2) Ich bediene mich mit Grützner dieser sehr zweckmässigen, von Salkowski eingeführten Bezeichnungen, statt der, wie mir scheint, weniger empfehlenswerten, von Hammarsten gebrauchten Kasein und Käse.

3) l. c., Maly's Jahresber. Bd. 4 S. 135. 1874.

wasser wieder mit Lab gefällt zu haben, doch scheint es sich dabei nach Laqueur[1]) (S. 9) um Salzfällung zu handeln.

Weiterhin unterscheiden sich die beiden Körper voneinander durch ihr Verhalten gegenüber Säuren und Laugen. Während Säurekasein in verdünnter Essigsäure und Natronlauge leicht löslich ist, ist nach Kapeller[2]) (S. 156) 5—6 mal mehr Natronlauge und 16 bis 18 mal mehr Essigsäure zur Lösung des Labkaseins notwendig. Nach Alexander Schmidt[2]) (S. 157) ist Labkasein sogar nur in konzentrierter Essigsäure bzw. Natronlauge löslich[3]).

Auch äusserlich unterscheidet sich das durch Säure gefällte Kasein von dem bei der Labgerinnung ausgefallenen; während das letztere ein einheitliches zusammenhängendes Ganzes bildet, ist ersteres mehr eine unzusammenhängende krümelige Masse.

Es lässt sich nun erwarten, dass dieser von der Labgerinnung so verschiedene Prozess auch andere mikroskopische Bilder ergibt. In der Tat hat bereits Grützner auf der Naturforscher- und Ärzteversammlung in Köln im Jahre 1888 derartige Präparate vorgewiesen, welche zeigten, dass das Säurekasein mehr in krümeligen Massen ausfällt, während das Labkasein zierliche Netze bildet (vgl. Fig. I—IX mit XII).

Die diesbezüglichen Präparate stellte ich auf die angegebene Weise her mit dem Unterschied, dass ich einen Tropfen Milch mit einer Spur verdünnter Säure auf dem Objektträger selbst zusammenbrachte, weil die Gerinnung in diesem Falle fast augenblicklich erfolgt.

Zeigten sich bei den so erhaltenen Präparaten auch oft feine Unterschiede der von Grützner angegebenen Art gegenüber den mit Lab geronnenen, so war doch ein deutlicher Unterschied zwischen mit Lab und Säure geronnenen Proben nicht immer sicher nachzu-

---

1) l. c., Hofmeister's Beitr. Bd. 7 S. 273. 1906.

2) l. c., Maly's Jahresber. Bd. 4 S. 154. 1874.

3) Neuerdings haben Kreidl und Neumann (Zentralbl. f. Physiol. Bd. 22 S. 133. 1908, sowie Pflüger's Arch. Bd. 123 S. 523. 1908 und Wiener Sitzungsberichte d. mathem.-naturw. Klasse Bd. 117 Abt. III. 1908) in höchst interessanten und wichtigen Untersuchungen vermittelst des Ultramikroskopes und chemischer Methoden gezeigt, dass bei den Kuhmilchgerinnseln ein deutlicher Unterschied besteht, je nachdem sie durch Säure oder Lab gebildet sind, indem die Säuregerinnsel in kleine Teilchen zerlegt werden können, wenn man die Säure ein wenig abstumpft, die Labgerinnsel dagegen nicht. Die Labgerinnsel haben also ein festeres Gefüge, was mit unseren Beobachtungen (s. weiter unten) durchaus zusammenstimmt.

weisen. Auch gegenüber den vorher erwähnten Farbstoffen und der Weigert'schen Methode zur Fibrinfärbung verhielten sich die Präparate oft wenig verschieden. Immerhin legte mir das Aussehen der Netze die Vermutung nahe, sie könnten durch die Milchkügelchen präformiert sein, indem sich bei der Fällung das Kasein um diese herum abscheidet[1]). Ich untersuchte daher weiterhin Milch, der ich durch Zusatz von etwas Kalilauge und Schütteln mit dem doppelten Volumen Äther das Fett entzogen hatte. Nach dem Schütteln liess ich die Milch einige Zeit ruhig stehen, bis sich der Äther mit dem Fett über der entfetteten Milch gesammelt hatte, und konnte nun mit Hilfe eines Scheidetrichters die beiden Flüssigkeiten leicht voneinander trennen.

Brachte ich so behandelte Milch mit einem Tröpfchen Säure unter dem Deckglas zusammen, so fiel das Kasein grösstenteils in Form von zusammenhängenden Flocken aus, die bei starker Vergrösserung sich aus zahllosen kleinen Körnchen bestehend erwiesen. Freilich sind auch hier stellenweise feine netzartige Gebilde wahrzunehmen; doch unterscheidet sich das ganze Bild wesentlich von dem, das mit Lab geronnene Milch darbietet.

Die beigefügte Photographie XII stellt ein derartiges Präparat dar. Ein Tropfen der entfetteten Milch ist mit einem Tropfen 2‰iger Salzsäure auf dem Objektträger zur Gerinnung gebracht worden.

Bei der stark alkalischen Reaktion der so behandelten Milch gelang es mir nicht, sie zum Vergleich auch mit Lab gerinnen zu lassen. Ein annäherndes Neutralisieren gelingt nur mit sehr verdünnten Säuren, wobei die Milch auch ausserordentlich verdünnt wird; in diesem Falle liegen keine normalen Verhältnisse mehr vor. Versuche, das Fett auf andere Weise zu entfernen, scheiterten. Hingegen ermöglichten einen Vergleich die schon erwähnten gerinnbaren Kaseinlösungen. Sie enthalten keine Milchkügelchen und sind mit Säure und Lab gleich gut zur Gerinnung zu bringen. Auch hier zeigte sich bei der Gerinnung mit Säure genau dasselbe Bild wie bei der von Fett befreiten Milch, während wir ja andererseits schon gesehen haben, dass bei der Labgerinnung Kaseinlösungen noch typischere Netze als Milch geben. Wir können also unter günstigen

1) In ähnlicher Weise nehmen Kreidl und Neumann an, dass durch Adhäsion um die Fetttropfen der Milch herum sich eine dichtere Zone von ultramikroskopischen Teilchen bildet, welche von den Verfassern mit Sicherheit als Kasein angesprochen werden.

Bedingungen auch in dem mikroskopischen Bild einen Unterschied der Gerinnung durch Labferment von der durch Säure nachweisen.

6. Vergleich des mikroskopischen Bildes bei Milch- und Blutgerinnung.

Ein der Milchgerinnung durch Lab ausserordentlich ähnlicher Vorgang ist die Gerinnung des Blutes durch das Fibrinferment. Einen kurzen Vergleich zwischen Blut- und Milchgerinnung, auf deren Ähnlichkeit schon oft aufmerksam gemacht worden ist, hat Arthus[1]) durchgeführt. Er weist darin auf die weitgehende Übereinstimmung in bezug auf die äussere Erscheinung und auf das chemische Verhalten der beiden Vorgänge hin, ohne natürlich die Unterschiede zu übersehen.

Über die Übereinstimmungen in chemischer Hinsicht sagt Arthus im wesentlichen folgendes:

Fibrin wie Kasein entstehen durch Zusammentritt eines Eiweisskörpers und eines Kalksalzes.

Der Gerinnungsprozess beruht bei Blut und Milch auf einer Spaltung: Fibrinogen und das ursprüngliche Kasein werden in zwei Eiweisskörper zerlegt.

Das eine Spaltungsprodukt, Fibrin oder Parakasein, wird gefällt, das andere bleibt in dem Serum gelöst.

Die Hauptspaltungsprodukte, Fibrin und Parakasein, haben ähnliche chemische Konstitution. Es sind Verbindungen von Eiweiss und einem Metall: Calcium.

Fibrin und Kasein stehen in ihrem chemischen Verhalten den Verbindungen, aus denen sie entstanden sind, sehr nahe.

Ebenso ist der sichtbare Verlauf der Gerinnung bei Blut wie Milch fast derselbe. Fangen wir einige Kubikzentimeter frisches Blut in einem Reagenzglas auf, so erstarrt die Flüssigkeit nach kurzer Zeit, der Blutkuchen zieht sich je nach der Temperatur mehr oder weniger zusammen und presst eine helle, klare Flüssigkeit, das Serum, aus. Es ist bekannt, dass diese Verkleinerung des Blutkuchens die Folge der Zusammenziehung der Fibrinfäden ist, die als dichtes Maschenwerk den ganzen Kuchen durchsetzen. Das ganze

1) M. Arthus, Parallèle de la coagulation du sang et de la caséification du lait. Comptes rendus de la société de biologie t. 45 p. 435. 1893.

Verhalten ist also dem der durch Lab geronnenen Milch vollkommen analog. Wir können sogar den Fibringerinnseln überraschend ähnlich aussehende mikroskopische Bilder herstellen, wenn wir Milch mit einem gleichen Volumen Wasser verdünnen und mit wenig Lab gerinnen lassen. (Bei Verwendung von viel Ferment entstehen dicke, straffe Gerinnsel.)

Bei dieser grossen Ähnlichkeit der beiden Gerinnungsvorgänge ist es von Interesse, zu untersuchen, ob auch das Fibrinnetz des geronnenen Blutes ähnliche Verschiedenheiten zeigt, wenn es unter verschiedenen Bedingungen gerinnt, wie das Kaseinnetz der Milch.

Die diesbezüglichen Blutpräparate stellte ich auf die gewöhnliche Weise her, indem ich einen kleinen Tropfen Blut, durch einen Wachsrand vor dem Verdunsten geschützt, unter dem Deckglas gerinnen liess. Zur Färbung der Fibrinnetze erwiesen sich dieselben Stoffe als geeignet, die auch die Kaseinnetze gefärbt haben.

Bei der Auswahl der zu untersuchenden Blutarten ging ich von der Annahme aus, dass das schneller gerinnende Blut auch das wirksamere Ferment enthalten müsse, wie auch Fuld[1]) bei seinen Untersuchungen über das Zeitgesetz des Fibrinferments, welches er, nebenbei bemerkt, nicht mit dem Zeitgesetz der Labung, sondern mehr mit der Regel von Schütz in Übereinstimmung fand, als ein möglichst wirksames Ferment das der Vögel gewählt hat, deren Blut bekanntlich am schnellsten gerinnt.

Als schnell gerinnendes Blut, das also einer an Lab reichen Milchprobe entsprechen sollte, benützte ich das der Taube; es gerinnt bei Zimmertemperatur innerhalb einer Minute nach der Entnahme aus dem Gefäss. Verhältnismässig langsam gerinnt das Blut des Pferdes, das daher mit der an Ferment armen Milchprobe verglichen werden soll, während das leicht zu erhaltende Menschenblut, was die Gerinnungszeit angeht, zwischen den genannten steht.

Ein Vergleich dieser drei Blutarten untereinander und mit Präparaten geronnener Milch ergab in der Tat eine Übereinstimmung, wie sie der Voraussetzung entsprach. In dem Präparat des geronnenen Taubenblutes sind, wenn auch spärlich, auffallend lange und verhältnismässig dicke Fibrinfäden sichtbar neben ausserordentlich feinen Fädchen, die nur durch Färbung sichtbar werden, und die sich zwischen je zwei Blutkörperchen ausspannen.

1) E. Fuld, Über das Zeitgesetz des Fibrinferments. Hofmeister's Beitr. Bd. 2 S. 514. 1902.

Die Wiedergabe eines solchen Präparates mit Hilfe des Zeichenapparates zeigt die Kerne der Blutkörperchen, die untereinander durch feine Fädchen verbunden sind, und ausserdem einige dicke lange Fibrinfäden, die stellenweise mit den Kernen fest verklebt sind, so dass die Kerne nicht deutlich von den Fibrinfäden zu unterscheiden sind (s. Fig. XIII).

Vielleicht ist aus dem spärlichen Vorhandensein dieser derberen langen Gerinnsel und der grossen Menge roter Blutkörperchen zu erklären, dass, soweit ich sehen konnte, der Blutkuchen des Vogelblutes sich nach der Gerinnung nicht zusammenzieht, was ja nach dem Vorhergegangenen sogar in besonders starkem Maasse der Fall sein müsste. Die wenigen Fäden haben unter sich zu wenig Verbindung und sind daher nicht stark genug, den Kuchen zusammenzuziehen und das Serum auszupressen.

Das Präparat unterscheidet sich wesentlich von dem bekannten Bild geronnenen menschlichen Blutes, bei dem das Fibrinnetzwerk bedeutend feiner aussieht.

Dem menschlichen Blut viel ähnlicher gerinnt das des Pferdes[1]). Aber auch hier erwiesen sich die Fibrinfäden des langsamer gerinnenden Pferdeblutes im allgemeinen noch feiner und an ungefärbten Präparaten schwerer sichtbar als die des Menschen.

Ein Vergleich des ebenfalls mit dem Zeichenapparat wiedergegebenen Aussehens eines solchen Präparates mit dem Bild, welches das geronnene Taubenblut zeigt, lässt den Unterschied wohl unschwer erkennen (vgl. Fig. XIV).

Schliesslich versuchte ich noch, die Gerinnungsgeschwindigkeit derselben Blutart dadurch zu modifizieren, dass ich das Blut einmal bei 40 ° C., das andere Mal bei Zimmertemperatur gerinnen liess; doch gelang es mir nicht, typische Unterschiede in den Fibrinnetzen zu erhalten.

Bessere Resultate erzielte ich, wenn ich die Gerinnung durch Zusatz eines Tropfens einer 1,6 %igen Sodalösung verzögerte. Auch dann fehlten in den so hergestellten Präparaten die dickeren Fibrinfäden, die in normalem, schneller gerinnendem Blute nach der Gerinnung zu sehen sind.

1) Pferdeblut erhielt ich durch einen Stich in die mit Alkohol sorgfältig gereinigte Oberlippe des Tieres. Das Blut tropfte unmittelbar auf den Objektträger.

Wir sehen also bei den von uns untersuchten Blutarten das bestätigt, was wir bei der Milch gefunden haben: Je schneller die Gerinnung erfolgt, um so dickere und stärkere Netzwerke durchziehen das Gerinnsel. Dadurch zeigt auch das mikroskopische Verhalten eine weitere Übereinstimmung der Blut- und Milchgerinnung.

Ehe ich schliesse, erlaube ich mir, Herrn Professor v. Grützner, in dessen Institut ich die Arbeit angefertigt habe, für sein freundliches Entgegenkommen zu danken, indem er mir in liebenswürdiger Weise die Mittel des Institutes zur Verfügung stellte und nach Abschluss und Abgabe der Arbeit bei der endgültigen Gestaltung und Drucklegung derselben hilfreich zur Seite stand.

Tafelerklärungen.

Fig. I. 10 Teile Kaseinlösung und 1 Teil Labextrakt (neutral), bei 37° C. geronnen. 72 mal vergrössert; gefärbt mit Magdalarot. Viel Ferment, grobe Fasern.

Fig. II. 20 Teile Kaseinlösung, 1 Teil Labextrakt (neutral) und 1 Teil Wasser, bei 37° C. geronnen. 72 mal vergrössert; gefärbt mit Magdalarot. Mittlere Fermentmenge, dünnere Fasern.

Fig. III. 100 Teile Kaseinlösung, 1 Teil Labextrakt (neutral) und 9 Teile Wasser, bei 37° C. geronnen. 72 mal vergrössert; gefärbt mit Magdalarot. Wenig Ferment, ganz zarte Fasern.

Fig. IV. 10 Teile Kaseinlösung und 1 Teil Labextrakt (neutral), bei 17° C. geronnen. 72 mal vergrössert; gefärbt mit Magdalarot.

Fig. V. 10 Teile Milch mit 1 Teil Labextrakt, bei 37° C. geronnen. 72 mal vergrössert; gefärbt mit Magdalarot.

Fig. VI. 20 Teile Milch mit 1 Teil Labextrakt und 1 Teil Wasser, geronnen bei 37° C. 72 mal vergrössert; gefärbt mit Magdalarot.

Fig. VII. 100 Teile Milch mit 1 Teil Labextrak und 9 Teilen Wasser, bei 37° C. geronnen. 72 mal vergrössert; gefärbt mit Magdalarot.

Fig. VIII. Milch mit Lab geronnen. Milch : Lab = 40 : 1. Präparat von Herrn Werner. 72 mal vergrössert; gefärbt mit Kongorot.

Fig. IX. Milch mit Lab geronnen. Milch : Lab = 80 : 1. Präparat von Herrn Werner. 72 mal vergrössert; gefärbt mit Kongorot.

Fig. X. 5 ccm Milch mit 0,2 ccm Labextrak, bei 37° C. geronnen. 72 mal vergrössert; gefärbt mit Magdalarot.

Fig. XI. 5 ccm Milch mit 0,2 ccm Labextrakt, bei 17° C. geronnen. 72 mal vergrössert; gefärbt mit Magdalarot.

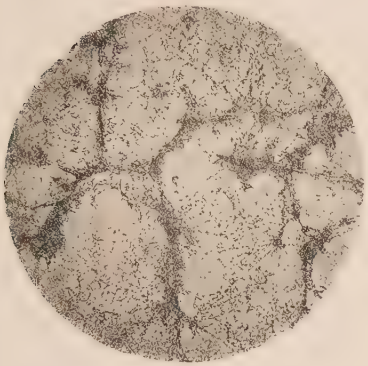
Fig. XII. Mit Äther entfettete Milch, durch Salzsäure geronnen. 72 mal vergrössert; gefärbt mit Magdalarot.

Fig. XIII. Fibringerinnsel von Taubenblut. 360 mal vergrössert; gefärbt mit Methylviolett.

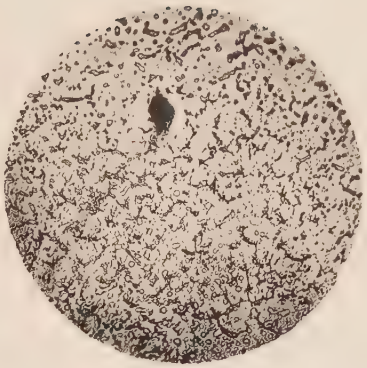
Fig. XIV. Fibringerinnsel vom Pferde. (Nach einem frischen Präparat gezeichnet.) 360 mal vergrössert.

Lebenslauf.

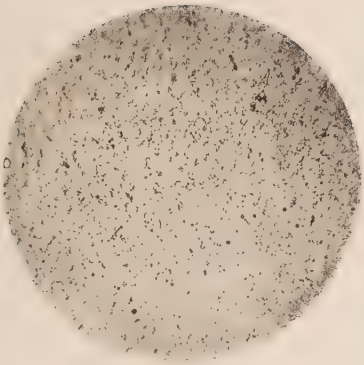
Ich wurde geboren am 7. Juni 1886 zu Limburg a. d. Lahn als Sohn des damaligen Regierungsbaumeisters, jetzigen Geh. Regierungsrates Prof. Dr. Ludwig Bräuler zu Aachen. Ich besuchte das Realgymnasium zu Aachen und bestand dort die Reifeprüfung am Ostertermin 1905. Darauf studierte ich in Heidelberg Medizin und bestand dort die ärztliche Vorprüfung am 18. Juli 1907. Das folgende Wintersemester verbrachte ich in Tübingen und fertigte im dortigen physiologischen Institut des Herrn Professor von Grützner die vorliegende Arbeit als Bewerbung um den Carl-Faber-Preis an, der mir bei der akademischen Preisverteilung zuerkannt wurde. Die beiden folgenden Semester studierte ich in Heidelberg und Tübingen und beendigte meine Studien dann in Heidelberg, wo ich am 27. Mai 1910 die ärztliche Staatsprüfung bestand.



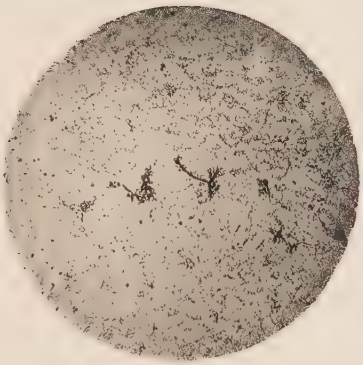
I.



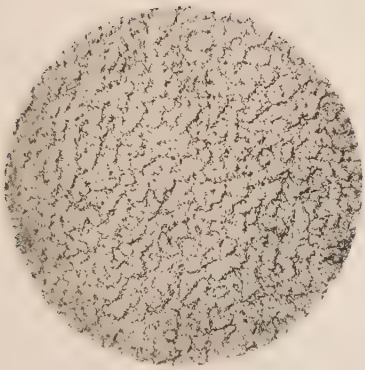
II.



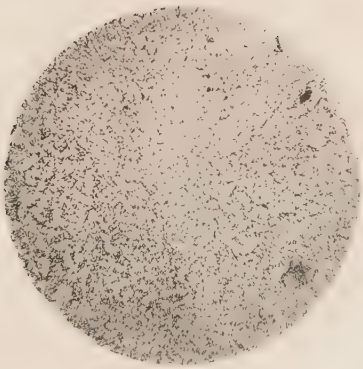
III.



IV.

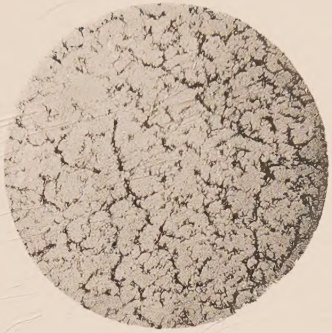


V.



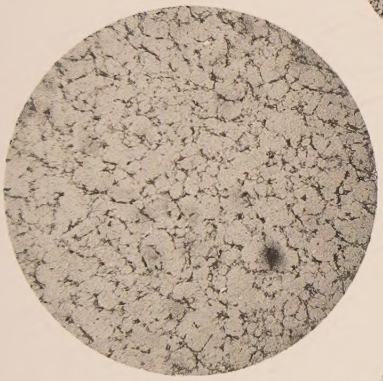
VI.

VII.



VIII.

IX.



X.

XI.

XII.

XIII.

XIV.

Verlag von Martin Hager, Bonn.